

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/22, 9/52	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/10754 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1998 (19.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04897 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. September 1997 (09.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 37 082.5 12. September 1996 (12.09.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OPITZ, Michaela [DE/DE]; Hammelstalstrasse 54, D-67098 Bad Dürkheim (DE). VON BÜREN, Hendrik [DE/DE]; Barlachstrasse 22, D-69226 Nußloch (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). LEE, Geoffrey [GB/DE]; Hutweide 15, D-91054 Buckenhof (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: FAST DECOMPOSING PELLETS (54) Bezeichnung: SCHNELLZERFALLENDE PELLETS (57) Abstract <p>The invention concerns the administration forms of pharmaceuticals shaped as pellets containing a delaying medium, in which the releasing rate of the active substance is not delayed or is substantially identical as compared to other pellets that contain no delaying medium. The releasing rate of these fast decomposing pellets is no less than around 90 % within a period of 30 minutes. The present invention also concerns a method to produce such pellets.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft pharmazeutische Darreichungsformen in Form von Pellets, die ein Retardierungsmittel enthalten, wobei die Freisetzungsrates des Wirkstoffes nicht retardiert ist bzw. im wesentlichen identisch ist im Vergleich zu entsprechenden Pellets, die kein Retardierungsmittel enthalten. Die Freisetzungsrates dieser schnellzerfallenden Pellets beträgt mindestens etwa 90 % innerhalb einer Zeitspanne von 30 Minuten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung dieser Pellets.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabon	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NK	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5 Schnellzerfallende Pellets

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Darreichungsformen in Form von Pellets, die mindestens ein als Retardierungs- oder Zerfallsverzögerungsmittel wirkendes, zur Herstellung von Extrusionspellets erforderliches Rundungsmittel enthalten, das geeignet
10 ist, die zeitliche Freisetzung von Wirkstoffen zu verzögern, wobei die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Pellet (Pellet A) nicht geringer ist im Vergleich zu einem entsprechenden Referenzkernpellet (Pellet B), das dieses Rundungsmittel als pharmazeutischen Hilfsstoff nicht enthält. Die Freisetzungsrates dieser schnellzerfallenden Pellets beträgt mindestens etwa 90 % innerhalb einer Zeitspanne von 30 Minuten. Gegenstand
15 der vorliegenden Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung dieser Pellets.

Pellets werden zumeist für modifiziert freisetzende Arzneiformen eingesetzt. Sie besitzen im Vergleich zu herkömmlichen Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung deutliche Vorteile, wie z.B. die Vermeidung des dose-dumping und lokaler Unverträglichkeiten, Minimierung intra- und interindividueller Schwankungen, Unabhängigkeit von
20 Magenentleerungszeiten, Mischung verschieden retardierter Pellets. Mischung von Pellets mit verschiedenen (ggf. inkompatiblen) Wirkstoffen und Verbesserung der Bioverfügbarkeit.

25 Folgende Prinzipien werden zur Herstellung von Pellets mit modifizierter Wirkstofffreisetzung häufig eingesetzt: a) Modifizierung der Wirkstoffabgabe mit Hilfe von Überzügen oder b) Matrixsysteme.

30 Magensaftresistente Umhüllungen sind im sauren Milieu des Magens stabil und lösen sich durch Salzbildung im schwach sauren bzw. basischen Bereich langsam auf. Da Pellets jedoch von den Magenentleerungsrhythmen weitgehend unabhängig sind, führen magensaftresistente Überzüge nur zu einer kurzfristigen Verzögerung der Wirkstofffreisetzung.

Des weiteren werden Überzüge eingesetzt, die im Magen-Darm-Trakt unlöslich sind und
35 den gelösten Wirkstoff mittels Diffusion durch die Hülle freisetzen. Hierbei läßt sich die

Freisetzungsgeschwindigkeit z.B. über den Diffusionskoeffizienten, die Filmdicke, das Konzentrationsgefälle, den osmotischen Druck und die Verwendung von Porenbildnern einstellen. Bei schwerlöslichen Wirkstoffen reicht jedoch die durch die Hülle in den Kern diffundierende Flüssigkeitsmenge nicht zur Auflösung des Wirkstoffes aus, so daß nur
5 ein Teil der Gesamtdosis freigesetzt wird.

Um diese Nachteile zu umgehen, wurden in den letzten Jahren zeitgesteuerte Systeme entwickelt, bei denen die Umhüllung nach einer bestimmten Verzögerungszeit aufplatzt. Durch das Mischen verschieden umhüllter Pellet-Kollektive, läßt sich das Freisetzungs-
10 profil einstellen. Diese Systeme zeichnen sich durch ihre Unabhängigkeit von intra- und interindividuellen Schwankungen aus, setzen die komplette Wirkstoffdosis frei und eignen sich sowohl für leichtlösliche als auch schwerlösliche Arzneistoffe.

Milosovich (US 3,247,066) entwickelte eine Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoff-
15 freigabe auf der Basis kleiner Kügelchen, die ein in Wasser quellendes Kolloid enthalten und mit einer unverdaulichen Hülle überzogen sind. Mittels Diffusion gelangt Verdauungsflüssigkeit in den sprengmittelhaltigen Kern, welcher daraufhin quillt und den Kern zum Platzen bringt.

20 Eine weitere Variante ist das mehrschichtig aufgebaute sogenannte "Time Controlled Explosion System" (abgekürzt: TCES) (vgl. EP 0 210 540 B1), bei dem eine sprengmittelhaltige Schicht direkt unter der Umhüllung das Platzen des Überzuges veranlaßt.

Die Bayer AG (Patent DD 297 767) entwickelte eine durch Rotorgranulation hergestellte
25 Pelletformulierung mit zeitlich gesteuerter Freigabe. Mit Hilfe einer freisetzungskontrollierenden Doppelschicht aus einer äußeren unverdaulichen Lackschicht und einem inneren Mantel, der die Migration des Wassers in Richtung Kern kontrolliert, gelangt Feuchtigkeit in den sprengmittelhaltigen Kern, der daraufhin die Umhüllung sprengt.

30 Die in US 3,247,066, in EP 0 210 540 B1 und DD 297 767 hergestellten Formulierungen wurden allerdings nicht mittels Extrusion und Rundung hergestellt, so daß keine Pellets mit enger Korngrößenverteilung erhalten werden können.

Aus EP 0 421 921 B1 sind doppelt beschichtete Granulate bekannt, die man durch
35 Extrusion der feuchten Granuliermasse erhält und die als sphärische Pellets mit einem Durchmesser von 0.3 bis 1,5 mm geformt sind. Allerdings handelt es sich dabei um

Pellets, deren zeitliche Steuerung der Freisetzung durch einen magensaftresistenten, aber darmsaftlöslichen Film erreicht wird, und nicht durch einen „burst-Mechanismus“.

Obwohl Extrusionsverfahren gegenüber der Rotorgranulation den Vorteil haben, daß
5 enge Korngrößenverteilungen erreichbar sind, besteht ein Nachteil von Extrusionspellets
grundsätzlich darin, daß bei ihrer Herstellung auf bestimmte pharmazeutische Zusatz-
stoffe, wie zum Beispiel mikrokristalline Cellulose, als Rundungshilfsmittel nicht ver-
zichtet werden kann, da sie dem Extrudat die zur Rundung erforderlichen plastisch-
rigiden Eigenschaften verleiht. Derartige Zusatzstoffe wirken dabei in vielen Fällen auch
10 als Retardierungsmittel, d.h. sie führen zu einer zeitlich verzögerten (retardierten) Frei-
setzung des Wirkstoffes. Diese oft zwangsläufig erfolgende Retardierung ist nicht in allen
Fällen erwünscht. Retardierungsmittel, insbesondere mikrokristalline Cellulose, können
ein Matrixsystem ausbilden, das den Zerfall der Pellets verhindert, so daß insgesamt
Pellets mit retardierenden Eigenschaften bezüglich der Wirkstofffreisetzung erhalten
15 werden. Die als Rundungshilfsmittel verwendeten Zusatzstoffe können ferner als
Zerfallsverzögerungsmittel wirken, d.h. sie verhindern den raschen Zerfall der Pellets in
kleinere Partikel. Diese Effekte bewirken vor allem bei schwerlöslichen Arzneistoffen
eine starke zeitliche Verzögerung in der Wirkstofffreisetzung und eine Retardierung der
Arzneistoffabgabe. So sind Wirkstoffe, die ein stark pH-abhängiges Löslichkeitsprofil
20 zeigen und besonders im basischen Darmsaft schlecht löslich sind, durch die Ausbildung
eines dichten Matrixsystems mit mikrokristalliner Cellulose gekennzeichnet. In solchen
Fällen läßt sich das Freigabeprofil nicht beliebig über die Zusammensetzung und die
Dicke des Überzuges variieren, da das Herauslösen des Arzneistoffes aus der Matrix
bzw. die Geschwindigkeit des Zerfalls der Pellets entscheidend zum Freisetzungs-
25 verhalten beitragen.

Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, solche Pellets zur Verfügung zu
stellen, die schnell zerfallen und den Wirkstoff in möglichst kurzer Zeit aus den Kern-
pellets freisetzen, obwohl die Pellets Rundungshilfsmittel beinhalten, die unter anderem
30 auch als Retardierungsmittel und/oder Zerfallsverzögerungsmittel fungieren.

Überraschend wurde festgestellt, daß Pelletkerne, die a) ein als Retardierungsmittel oder
Zerfallsverzögerungsmittel wirkendes Rundungsmittel, b) ein Tablettensprengmittel (im
folgenden auch als Intensivsprengmittel bezeichnet) und c) mindestens einen Hilfsstoff
35 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tensiden und Bindemitteln, sowie d) gegebe-
nenfalls Füllmittel oder Kombinationen dieser Hilfsstoffe, gut zerfallen. Die ent-
sprechenden Wirkstoffe werden außerdem aus den Kernpellets schnell und im wesent-

lichen ohne zeitlich verzögerte Freisetzung im Vergleich zu einem Pellet, das dieses Rundungsmittel bzw. Retardierungsmittel nicht besitzt, freigesetzt. Dies trifft insbesondere zu für schwer lösliche Wirkstoffe. Insbesondere enthalten die Kernpellets neben dem Rundungsmittel ein Intensivsprengmittel, ein Tensid und ein Bindemittel.

- 5 Anstelle des Tensides kann auch ein Bindemittel, z.B. Polyvinylpyrrolidon (PVP), eingesetzt werden. In einer bevorzugten Variante wird ein PVP zusätzlich neben dem Tensid dem Pelletkern zugefügt.

- 10 Die erfindungsgemäßen Pellets haben ferner den Vorteil, daß sie eine enge Korngrößenverteilung aufweisen: Mindestens 90 % der Teilchen besitzen dabei einen Durchmesser von etwa 0,6 - 1,2 mm. Darüberhinaus zerfallen die Pellets auch mit solchen Wirkstoffen relativ schnell, die ein stark pH-abhängiges Löslichkeitsprofil zeigen. Die Pellets besitzen üblicherweise einen Durchmesser zwischen 0,5 - 2 mm, je nach Größe der bei der Extrusion verwendeten Lochscheibe.

- 15 Die erfindungsgemäßen schnellzerfallenden Pellets (im folgenden auch als Kernpellet A bezeichnet) weisen eine Freisetzungsrates des Wirkstoffes auf, die trotz des Vorhandenseins des als Retardierungs- oder Zerfallsverzögerungsmittel wirkenden Rundungsmittels nicht verzögert ist. Die Freisetzung des Wirkstoffes ist dabei im wesentlichen nicht
20 retardiert. Die Freisetzung erfolgt relativ schnell und ist insbesondere vergleichbar mit einem Pellet, das auch nach einem anderen Verfahren als nach dem Extrusionsverfahren hergestellt werden kann, und das dieses Retardierungs- oder Zerfallsverzögerungsmittel nicht enthält (im folgenden auch als Kernpellet B oder Referenzpellet bezeichnet). Die erfindungsgemäßen Kernpellets weisen keine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes auf.
25 Die Freisetzungsrates derartiger Kernpellets beträgt vorzugsweise mindestens 90 % nach 30 Minuten.

- Die erfindungsgemäßen Pellets (Kernpellets A) enthalten die pharmazeutisch üblichen Sprengmittel vorteilhaft in einer Menge von 5 - 50 % und die Tenside in einer Menge
30 von 0,1 - 20%. Bindemittel können vorteilhaft in einer Menge von 1 - 10 % zugesetzt werden. Mikrokristalline Cellulose (z.B. Avicel®) als Rundungshilfsmittel ist insbesondere von 5 - 70 % vorhanden. Die Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozent der Pelletkerne, sofern nichts anderes angegeben ist.

- 35 Als Rundungshilfsmittel für die Herstellung von Extrusionspellets eignen sich alle üblichen, in der Literatur bekannten Hilfsstoffe, die ein Abrunden der durch die Extrusion primär in Stäbchenform erhaltenen Arzneimittelmassen ermöglichen. Beispielhaft kommt

mikrokristalline Cellulose und deren Derivate, wie z.B. Avicel®, Avicel® PH 101, Avicel® PH 105 oder Avicel® PH 200, in Frage. Sofern diese Rundungshilfsmittel eine zeitlich verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes im Vergleich zu anderen Pellets bewirken, die diesen Hilfsstoff nicht enthalten, oder diese Rundungshilfsmittel den Zerfall der Pellets in kleinere Partikel verzögern (Zerfallsverzögerungsmittel), kommen sie im Sinne der vorliegenden Erfindung als sog. „Retardierungsmittel“ zur Herstellung der erfindungsgemäßen Kernpellets in Frage.

Als Bindemittel kommen alle pharmazeutisch üblichen Bindemittel in Frage, z.B. Gelatine, mikrokristalline Cellulose, L-HPC, Stärke, übliche Hydroxypropylmethylcellulose-Derivate und Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Derivate. Als Bindemittel besonders bevorzugt sind jedoch Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Derivate, da diese den Zerfall der Pellets trotz hervorragender Bindeeigenschaften nicht beeinträchtigen, sondern begünstigen, so daß erfindungsgemäß beim Einsatz von PVP in Kombination mit einem Intensivsprengmittel sogar auf das Tensid verzichtet werden kann.

Als Tablettensprengmittel (Zerfallshilfsmittel) bzw. Intensivsprengmittel für pharmazeutische Zwecke können alle pharmazeutisch üblichen Hilfsmittel eingesetzt werden, die in wässrigen Medien eine stark quellende Eigenschaft besitzen und sich durch eine Volumenvergrößerung bei Aufnahme von Wasser auszeichnen. Tablettensprengmittel ist eine Bezeichnung für solche pharmazeutische Hilfsstoffe, die für den raschen Zerfall von Tabletten in Wasser oder im Magensaft und für die Freisetzung der Pharmaka in resorbierbarer Form sorgen. Je nach Wirkungsmechanismus handelt es sich um Substanzen, die die Porosität der festen Darreichungsformen erhöhen und ein großes Adsorptionsvermögen für Wasser besitzen (Stärke, Cellulose-Deriv., Alginate, Dextrane, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon u.a.), sowie Hydrophilierungsmittel, die für die Benetzung der festen Darreichungsformen sorgen (wie z.B. Polyethylenglykolsorbitanfettsäureester). Bevorzugt wird Natrium-Carboxymethylcellulose, modifizierte Maisstärke (z. B. Starch® 1500), und Na-Carboxymethylstärke (Explotab® bzw. Primojel®) eingesetzt. Besonders bevorzugt ist Primojel®.

Als Tenside werden pharmazeutisch übliche grenzflächenaktive Stoffe eingesetzt, so ionische und nicht ionische Tenside, wie Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, (z.B. Pluronic® F 68), Polyethylenglykol-glyceryl-ester, Alkylsulfate, vorzugsweise Na-Dodecylsulfat (Texapon®), und Stearinsäure oder deren Alkali- oder Erdalkalisalze (Mg- oder Na-salze) bzw. Stearate wie z.B. PEG- 400-Stearat (Mirj®).

Gegebenenfalls werden außerdem ein oder mehrere pharmazeutisch übliche Füllmittel zugegeben. Der Füllmittelanteil kann bis zu 80% betragen. Als Füllmittel werden erfindungsgemäß Kohlenhydrate, wie Zucker, vorzugsweise Glucose, Lactose und Saccharose, Zuckeralkohole, wie Mannit und Sorbit, Stärke, Stärkederivate und Dibasisches Calciumphosphat eingesetzt. Prinzipiell sind jedoch alle bekannten Füllmittel geeignet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen umfassen 15 - 25 % mikrokristalline Cellulose, 15- 25 % Sprengmittel, 2 - 10 % Tensid und/oder 3 - 7% Polyvinylpyrrolidon (Angaben jeweils in Gew.-%) sowie gegebenenfalls weitere Binde- oder Füllmittel.

Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind grundsätzlich alle Arzneistoffe, die für die therapeutische Behandlung von Menschen in Frage kommen. Vorteilhaft eignen sich solche Wirkstoffe, die schwer löslich sind. Schwer lösliche Wirkstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche, die in den allgemeinen Arzneimittelbüchern (z.B. USP XXII) als nicht leicht lösliche Wirkstoffe bezeichnet werden. Derartige Wirkstoffe weisen beispielsweise eine Löslichkeit von weniger als 0,1 mg/ml, insbesondere weniger als 0,05 mg/ml oder weniger als 0,01mg/ml im wässrigem Medium auf oder besitzen eine starke pH-Abhängigkeit im Löslichkeitsverhalten. Beispielhafte Wirkstoffe sind (+/-)-1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[(2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl)-amino]-2-propanol (INN: Carvedilol), 2-{4-[2-[(4-chloro-benzoyl)-amino].ethyl]-phenoxy}-2-methyl-propionsäure (INN: Bezafibrat), INN: Glibenclamid oder 1-Isopropyl-3-[(4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl]-urea (INN: Torasemid). Diese Wirkstoffe sind schwer löslich. Insbesondere Carvedilol zeigt ein stark pH-abhängiges Löslichkeitsprofil und ist besonders im Darmsaft schlecht löslich. Aus den erfindungsgemäßen Pellets werden diese Wirkstoffe, und insbesondere Carvedilol, jedoch sehr gut freigesetzt.

Zur Prüfung des Zerfalls von Pellets können allgemein anerkannte Verfahren bzw. Apparaturen verwendet werden, die in Arzneimittelbüchern in standardisierter Form beschrieben sind. Zur Messung der Zerfallszeit kann auch die entsprechend standardisierte Paddle-Apparatur (37 °C, 90 Upm) eingesetzt werden. Sobald mindestens 90% der Pellets in kleinere Agglomerate zerfallen sind, wird die Zerfallszeit abgelesen. Die Freisetzungsrates des Wirkstoffes (Angabe in % bezogen auf eine bestimmte Zeiteinheit) wird ebenfalls nach allgemein standardisierten Verfahren (vgl. European Pharmacopoea oder US Pharmacopoea) bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Pellets weisen überraschend eine Zerfallsrate von mindestens 90 % nach 30 Minuten auf, in besonders bevorzugten Ausführungsformen bereits nach 20, 10 oder 5 oder 2 Minuten. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt zu mindestens 90 % nach 30 Minuten. Nach 10 Minuten beträgt die Freisetzung des Wirkstoffes aus den Kernpellets
5 mindestens 50 %, bevorzugt mindestens 70 % und insbesondere mindestens 90 %. Diese Freisetzungsraten können überraschenderweise auch für schwer lösliche Wirkstoffe erzielt werden. Die Freisetzung wird in wässrigem Medium bestimmt, wobei der pH-Wert der Lösung auf einen Wert eingestellt wird, bei dem der Wirkstoff eine optimale
10 Löslichkeit besitzt.

So zerfallen Texapon®- und sprengmittelhaltige Carvedilol-Pellets bereits sogar schon nach 2 Minuten und zeigen eine Wirkstofffreisetzung von ca. 70 % bereits nach 5 Minuten. Durch Anwendung von Pluronic® F 68 wird günstigerweise der Zerfall noch
15 beschleunigt, wobei bereits nach 5 Minuten mehr als 90 % des Carvedilols freigesetzt werden. Diese erfindungsgemäßen, nicht überzogenen Pelletkerne eignen sich somit als Alternative zu einer nicht retardierten monolithischen Arzneiform.

Besonders vorteilhaft enthalten die erfindungsgemäßen Pellets eine Kombination eines
20 Tablettsprengmittels zusammen mit entweder einem Tensid und/oder einem Bindemittel. Besonders bevorzugt ist die Kombination eines Sprengmittels mit einem Tensid oder die Kombination eines Sprengmittels mit einem Bindemittel. Der Zusatz einer Kombination eines Sprengmittels mit einem der genannten Hilfsstoffe (Tensid und/oder Bindemittel) führt zu besseren Freisetzungsraten als der Zusatz des Sprengmittels alleine
25 (vgl. Tabellen 1 und 2).

Die erfindungsgemäßen Pellets werden hergestellt, indem man die Wirkstoffe mit den pharmazeutischen Hilfsstoffen 1 mischt, anschließend granuliert, extrudiert und rundet. Das erfindungsgemäße Extrusions/Rundungsverfahren ermöglicht im Gegensatz zur
30 Rotorgranulation die Herstellung von Pellets mit sehr enger Korngrößenverteilung. Bei Verwendung einer Lochscheibe mit einem Lochdurchmesser von 1 mm weisen etwa 90 % der Pellets einen Durchmesser zwischen 0,6 - 1,2 mm auf.

Da bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Pellets kein neutraler Starterkern erforderlich ist, lassen sich viel größere Wirkstoffdosen einarbeiten. Gemäß der
35 Erfindung sind Wirkstoffmengen bis zu 80 % (Gew.-%) realisierbar. Vorzugsweise beträgt der Wirkstoffanteil beispielsweise mindestens 30 %, 50 % oder 70 %. Carvedilol-

Pellets mit einem Wirkstoffanteil von 70 % können im Sinne der vorliegenden Erfindung völlig problemlos hergestellt werden und zerfallen innerhalb von weniger als 10 Minuten, insbesondere weniger als 5 Minuten bzw. weniger als 2 Minuten.

- 5 In einer besonderen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Kernpellets auch mit Umhüllungen überzogen werden, z. B. um die Wirkstofffreisetzung zu modifizieren oder einen unangenehmen Geschmack zu kaschieren. Im Sinne der vorliegenden Erfindung können die schnell zerfallenden Kernpellets auch mit einer Umhüllung versehen werden, um zeitgesteuerte Systeme zu entwickeln, bei denen die Umhüllung
10 nach einer bestimmten Verzögerungszeit aufplatzt. Die erfindungsgemäßen Kernformulierungen sind besonders gut geeignet als Grundlage für die Entwicklung einer Arzneiform mit modifizierter Wirkstofffreigabe, bei der durch das Aufplatzen eines Filmes eine zeitlich kontrollierte Wirkstofffreigabe erreicht wird, da der im Pelletkern nach Feuchtigkeitsaufnahme entwickelte Quellungsdruck ausreicht, um einen unverdaulichen
15 Überzug aufzureißen. Derartige "burst-Systeme" bieten insbesondere bei schwer wasserlöslichen Arzneistoffen den Vorteil gegenüber Diffusionspellets, daß die Wirkstoffdosis aus der Arzneiform vergleichsweise rasch und vollständig freigesetzt wird. Durch die Zusammensetzung und die Filmauftragsdicke des Filmes sowie durch die Rezeptur des schnellzerfallenden Kerns, läßt sich die Verzögerungszeit variabel zwischen 10 Minuten
20 und 5 Stunden einstellen.

- Es ist bekannt, daß eine dicke Filmschicht alleine zwar den Start der Freisetzung lange verzögern kann, dadurch aber nach dem Platzen der Hülle eine langsamere Wirkstofffreisetzung resultiert. Hohe Auftragsmengen erfordern zusätzlich einen wirtschaftlich
25 nicht vertretbaren Zeitaufwand zum Auftragen des Überzuges. Überraschend kann bei den erfindungsgemäßen Pellets durch Auswahl der geeigneten Filmzusatzstoffe die Filmauftragsdicke relativ gering gehalten werden.

- Die schnellzerfallenden Pellets können weiterhin mit leichtlöslichen Filmen (z.B.
30 Hydroxypropylmethylcellulose) oder mit Filmen überzogen werden, die sich im Magen-Darm-Trakt pH-abhängig auflösen (magensaftresistente Überzüge). Die Pellets können auch schichtenweise mit verschiedenen Filmbildnern oder verschiedenen Rezepturen des gleichen Filmbildners überzogen werden. Überzogene Pellets, die nach verschiedenen Verzögerungszeiten den Wirkstoff freigeben, sowie schnellzerfallende nicht überzogene
35 Pellets können gemischt werden, um diverse Freisetzungsprofile (z. B. gepulste Freisetzung, Freigabe nach einer Kinetik 0. Ordnung oder n-ter Ordnung, sigmoidale Freisetzung) einstellen zu können. Die schnellzerfallenden Pellets können nach pharma-

zeutisch gebräuchlichen Methoden überzogen werden, z.B. in der Wirbelschicht oder im Dragierkessel.

Vom Zeitpunkt des Freisetzungsbegins gerechnet weisen die erfindungsgemäßen über-
5 zogenen schnellzerfallenden Pellets eine Freisetzung von mindestens 50% nach 180
Minuten auf. Die Auftragsmenge des Überzuges kann dahingehend variiert werden, daß
der Gewichtsanteil des Filmbildners zwischen 1 und 70% bezogen auf das Pelletkern-
gewicht beträgt.

- 10 Als Überzugsmaterialien für die Herstellung gecoateter Pellets, deren Film durch die
Quellung des Pelletkernes gesprengt wird, kommen bevorzugt Ethylcellulose, z.B.
Aquacoat® und Methacrylester-Copolymere, z.B. Eudragit® RL/ RS in Frage. Als
Materialien für leichtlösliche Filme können z.B. Cellulosederivate (wie z.B. Hydroxy-
propylmethylcellulose) oder Amino-alkylmethacrylat- Copolymere (z.B. Eudragit® E)
15 eingesetzt werden. Als Filmbildner für pH-abhängig lösliche Überzüge eignen sich
beispielsweise Dicarbonsäurederivate von Celluloseverbindungen (z.B. Hydroxypropyl-
methylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcellulosesuccinat) sowie Methacrylsäure-
Copolymere (z.B. Eudragit® L, Eudragit® S).
- 20 Als Filmzusatzstoffe können eingesetzt werden: Weichmacher in einer Menge von 0,1 -
50 %, Antiklebmittel (0,1 - 70 %) sowie, insbesondere bei Filmen, die durch Quellung
des Pelletkernes gesprengt werden, Stoffe, die die Diffusion der Freisetzungsfüssigkeit
in den Kern beschleunigen oder verzögern können und dadurch die Verzögerungszeit bis
zum Start der Wirkstofffreisetzung modifizieren können (0,1 - 50 %). Weiterhin können
25 Porenbildner, Aromastoffe, Farbstoffe, Pigmente sowie Füllstoffe zugesetzt werden.

- Als Weichmacher können alle pharmazeutisch üblichen Weichmacher eingesetzt werden.
Bevorzugt werden Acetylierte Fettsäureglyceride, Acetyltriethylcitrat, Acetyl-
tributylcitrat, Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dimethylphthalat, Glyceroltriacetat,
30 Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere,
Rizinusöl und Tributylcitrat. Besonders bevorzugt ist Triethylcitrat.

- Als Antiklebmittel können alle pharmazeutisch gebräuchlichen Antiklebmittel ein-
gesetzt werden. Bevorzugt werden Talkum, Aerosil®, Kaolin, mikronisierte Kieselsäure.
35 Besonders bevorzugt werden Glycerinester- und ether höherer Fettsäuren, z.B.
Glycerinmonostearat, Polyethylenglycol-32- glyceryl- laurat.

Als Zusatzstoffe, die die Diffusion des Wassers in den Pelletkern steuern können, kommen hydrophobierende Zusätze (z. B. Wachse, Talkum, Fettsäuren und Fettsäureester) sowie diffusionsbeschleunigende Stoffe (z. B. Tenside, Fettsäureester und Fettsäureether) in Frage. Besonders bevorzugt sind Montanglycolwachs, Glycerinmonostearat, Stearinsäure und Stearinsäurederivate bzw. Polyethylenglycol-glyceryl-
5 ester, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat, Cetylpalmitat.

Nach an sich bekannten Verfahren können die erfindungsgemäßen überzogenen und/oder nicht überzogenen Pellets auch mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen zu
10 Tabletten verpreßt bzw in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder in Matrices eingebettet werden. Die Formulierungen sind gleichermaßen für leicht und schwer wasserlösliche Wirkstoffe geeignet. Die Kapseln enthalten den Wirkstoff in einer Menge bis zu 350 mg, insbesondere 1 - 200 mg, bevorzugt 10 - 100 mg. Pellettabletten können den Wirkstoff in einer Menge bis zu 1000 mg, vorzugsweise 1 - 500 mg, insbesondere 10 - 250 mg
15 enthalten.

Anschließend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

1250 g Carvedilol, 1682,5 g Lactose, 1150 g mikrokristalline Cellulose, 172,5 g Natrium-Dodecylsulfat, 345 g Povidon K 25 und 1150 g Primojel werden in einem Intensivmischer homogenisiert. Die Pulvermischung wird mit ca. 3500 ml destilliertem Wasser granuliert. Anschließend wird die feuchte Masse in einem (Doppelschnecken-) Extruder bei Raumtemperatur extrudiert. Das Extrudat wird dann in einem Runder zu Pellets geformt. Nach dem Trocknen in der Wirbelschicht werden die Pellets gesiebt (Maschenweite 0,6- 1,25 mm).

10

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsteile
Carvedilol	21,75
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,00
Lactose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	3,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	66,70

15

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsteile
Carvedilol	21,75
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,00
Lactose	37,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Primojel	15,00
destilliertes Wasser	53,85

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsteile
Carvedilol	21,75
Lactose	39,25
Mikrokristalline Cellulose	10,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	45,00

5

Beispiel 5

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsteile
Carvedilol	21,75
Lactose	9,25
Mikrokristalline Cellulose	40,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	81,80

10

Beispiel 6

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	49,25
Mikrokristalline Cellulose	10,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	10,00
destilliertes Wasser	43,00

5 Beispiel 7

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	19,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	30,00
destilliertes Wasser	66,70

Beispiel 8

10 Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Starch 1500	20,00
destilliertes Wasser	33,30

Beispiel 9

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	43,50
Lactose	7,5
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium- Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	58,70

5 Beispiel 10

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Hydroxypropylmethylvcellulose 2910	3,00
Lactose	30,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium- Dodecylsulfat	5,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	69,50

Beispiel 11

10

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	31,75
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Pluronic F 68	0,50
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	43,00

Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon K 25 werden gemischt. Pluronic F 68 wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

5

Beispiel 12

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	31,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Pluronic F 68	1,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	43,00

Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon K 25 werden gemischt. Pluronic F 68 wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

10

Beispiel 13

15

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	30,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Pluronic F 68	2,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	43,00

Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon K 25 werden gemischt. Pluronic F 68 wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

20

Beispiel 14

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Pluronic F 68	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	64,00

- 5 Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon K 25 werden gemischt. Pluronic F 68 wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

10 Beispiel 15

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	27,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Pluronic F 68	5,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	33,00

- 15 Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon K 25 werden gemischt. Pluronic® F 68 wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

Beispiel 16

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Mirj	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	61,00

- 5 Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Primojel und Povidon 25 werden gemischt. Mirj wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Beispiel 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

Beispiel 17

10

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile [%]
Carvedilol	21,75
Lactose	26,25
Mikrokristalline Cellulose	20,0
Natriumdodecylsulfat	3,0
Polyethylenglycol-32-glyceryl-laurat	3,0
Povidon K 25	6,0
Primojel	20,0
destilliertes Wasser	43,0

- 15 Carvedilol, Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Povidon K 24 und Primojel werden gemischt. Polyethylenglycol-32-glyceryllaurat wird in destilliertem Wasser gelöst. Die Pulvermischung wird mit dieser Lösung granuliert. Anschließend wird analog Bsp. 1 extrudiert, gerundet, getrocknet und gesiebt.

Beispiel 18

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Glucose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	42,85

5

Beispiel 19

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,00
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Primojel	15,00
Saccharose	37,25
destilliertes Wasser	42,85

10

Beispiel 20

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Lactose	71,00
Mikrokristalline Cellulose	10,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	10,00
destilliertes Wasser	20,50

Beispiel 21

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Glibenclamid	21,75
Lactose	29,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Natrium-Dodecylsulfat	3,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	25,00

5 Beispiel 22

Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Lactose	32,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Povidon K 25	6,00
Primojel	20,00
destilliertes Wasser	72,40

Beispiel 23

- 10 Zum Vergleich wurde nur ein Sprengmittel (kein Tensid) eingesetzt, das jedoch allein keinen Zerfall der Pellets ermöglichte. Analog Beispiel 1 werden Pellets folgender Rezeptur hergestellt:

	Gewichtsanteile
Carvedilol	21,75
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,00
Lactose	40,25
Mikrokristalline Cellulose	20,00
Primojel	15,00
destilliertes Wasser	53,85

Tabelle 1

Beispiel	Aussehen	Zerfall [min]	Freisetzung > 90% [min]
1	++	<5	10-15
2	++	<5	15-20
3	++	<5	20
4	++	<5	12
5	++	<5	20
6	+	<3	n.b.
7	-	10	30-40
8	++	<5	n.b.
9	++	<3	25
10	++	3	25
11	++	2	n.b.
12	++	<2	n.b.
12	++	<2	n.b.
14	++	<2	5
15	++	<2	n.b.
16	++	<3	10
17	++	<3	5-10
18	0	<5	n.b.
19	++	<10	30
20	+	<5	n.b.
21	+	<5	n.b.
22	++	4	20
23	++	kein Zerfall	120

Legende zu Tabelle 1: ++ rund

- 5 + rund- oval
 0 oval - oval-stäbchenförmig
 -- Stäbchen
 n.b. nicht bestimmt

Beispiel 24

Bei folgender Zusammensetzung der Rezeptur erfolgt ein Zerfall der Pellets innerhalb von weniger als 3 Minuten:

5

Bestandteile der Rezeptur	Gewichts- anteil	Zerfall
Carvedilol	70%	< 3 Minuten
Lactose D200	1%	
Mikrokristalline Cellulose	10%	
PVP K 25	6%	
Natrium-Carboxymethylstärke	10%	
Natrium-Dodecylsulfat	3%	
Wasser	39%	

Beispiel 25

- 10 Bei folgender Zusammensetzung der Rezeptur, bei der der Gehalt an Carvedilol unterhalb 25 % liegt, ist kein Zerfall der Pellets festzustellen.

Carvedilol	21,75%	kein Zerfall
Lactose D 200	49,25%	
Mikrokristalline Cellulose	20%	
PVP K 25	6%	
Natrium-Dodecylsulfat	3%	
Wasser	22%	

Beispiel 26

Analog zu Beispiel 24 wird folgende Rezeptur hergestellt, wobei der Anteil an Natrium-Dodecylsulfat entfällt und der Anteil an Lactose entsprechend erhöht wird. Es ist kein
 5 Zerfall der Pellets festzustellen.

Carvedilol	21,75%	kein Zerfall
Lactose	52,25%	
Mikrokrisalline Cellulose	20%	
PVP K 25	6%	
Wasser	22%	

Beispiel 27

10

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugel-coater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht [%]
Ethylcellulose (Aquacoat®)	15%
Triethylcitrat	3%
Glycerinmonostearat	0,75%
Destilliertes Wasser	q.s.

15 Beispiel 28

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugel-coater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Glycerinmonostearat	1%
Destilliertes Wasser	q.s.

Beispiel 29

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

5

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	25%
Triethylcitrat	5%
Glycerinmonostearat	1,25%
Destilliertes Wasser	q. s.

Beispiel 30

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

10

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Stearinsäure	2%
Destilliertes Wasser	q. s.

Beispiel 31

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

15

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
PEG-32-glyceryl-laurat	2%
Destilliertes Wasser	q. s.

Beispiel 32

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Montanglycolwachs	3%
Destilliertes Wasser	q.s.

5

Beispiel 33

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

10

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Talkum	10%
Destilliertes Wasser	q.s.

Beispiel 34

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 23 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

15

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Montanglycolwachs	3%
Destilliertes Wasser	q.s.

Beispiel 35

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) zunächst mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
PEG-32-glyceryl-laurat	2,5%
Destilliertes Wasser	q.s

5

Anschließend wird ein Film folgender Zusammensetzung aufgetragen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Montanglycolwachs	3%
Destilliertes Wasser	q.s.

10 **Beispiel 36**

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Ethylcellulose (Aquacoat®)	20%
Triethylcitrat	4%
Montanglycolwachs	3%
PEG-32-glyceryl-laurat	2%
Destilliertes Wasser	q.s.

15

Beispiel 37

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Eudragit RS	20%
Triethylcitrat	4%
Glycerinmonostearat	0,75%
Destilliertes Wasser	q.s.

5

Beispiel 38

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	5%
Glycerinmonostearat	0,5%
Macrogol 6000	1%
Destilliertes Wasser	q.s.

10

Beispiel 39

Schnellzerfallende Pellets gemäß Bsp. 1 werden in der Wirbelschicht (Hüttlin Kugelcoater) mit einem Film der folgenden Zusammensetzung überzogen:

15

Bestandteile der Rezeptur	Gewichtsanteile bezogen auf das Pelletkerngewicht
Eudragit L30 D	20%
Triethylcitrat	4%
Glycerinmonostearat	1%
Polysorbat 80	0,02
Destilliertes Wasser	q.s.

Tabelle 2:

Beispiel	Verzögerungszeit [Min]	Freisetzung >50% [Min] (gerechnet ab Beginn der Wirkstoff- freisetzung)
27	40	50
28	120	120
29	180	150
30	180	120
31	60	40
32	180	100
33	100	80
34	50	30
35	15	5
36	90	45
37	40	120
38	5	10
39	>120 Min in künstlichem Magensaft	10 Min in künstlichem Darmsaft

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Darreichungsformen in Form von Pellets, die mindestens ein als Retardierungs- oder Zerfallsverzögerungsmittel wirkendes, zur Herstellung von Extrusionspellets erforderliches Rundungsmittel enthalten, das geeignet ist, die zeitliche Freisetzung von Wirkstoffen zu verzögern, wobei die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Pellet (Pellet A) nicht geringer ist im Vergleich zu einem entsprechenden Referenzkernpellet (Pellet B), das dieses Rundungsmittel als pharmazeutischen Hilfsstoff nicht enthält.
2. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzungsrates aus Pellet A im wesentlichen vergleichbar ist mit der Freisetzungsrates aus Pellet B.
3. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzungsrates des Wirkstoffes aus Pellet A mindestens 90 % nach 30 Minuten beträgt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß das in Pellet A enthaltene Rundungsmittel mikrokristalline Cellulose ist.
5. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets A ein Tablettensprengmittel und mindestens einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tenside und Bindemittel oder Kombinationen dieser Hilfsstoffe enthalten.
6. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets A ein Tensid enthalten.
7. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 6 umfassend einen oder mehrere Wirkstoffe, mikrokristalline Cellulose, ein oder mehrere Sprengmittel, ein oder mehrere Tenside und/oder ein oder mehrere Bindemittel, sowie gegebenenfalls ein oder mehrere Füllmittel und gegebenenfalls ein oder mehrere Filmbildner.

8. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Carvedilol, Bezafibrat, Glibenclamid oder Torasemid enthalten sind.
- 5 9. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil bis zu 80 Gew.-% beträgt.
10. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zerfallszeit der Pellets nicht mehr als 30 Minuten beträgt.
- 10 11. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets A mit einem die Wirkstofffreisetzung retardierenden Film überzogen sind.
- 15 12. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Beginn der Wirkstofffreisetzung nach 10 Minuten bis 5 Stunden erfolgt.
13. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Sprengmittel Natrium-Carboxymethylcellulose, modifizierte Maisstärke oder Natrium-Carboxymethylstärke ist.
- 20 14. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, Polyethylen-glycolglycerylester, Natrium-Dodecylsulfat oder PEG-400-Stearat ist.
- 25 15. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel ein Polyvinylpyrrolidon-Derivat ist.
- 30 16. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß kein Tensid enthalten ist.
17. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Füllmittel ein Kohlenhydrat, wie Zucker, vorzugsweise Glucose, Lactose und Saccharose; Zuckeralkohol, wie Mannit und Sorbit; Stärke; Stärkederivate oder Dibasisches Calciumphosphat ist.
- 35

18. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 17 enthaltend 5
- 70 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, vorzugsweise 15 - 25 Gew.-%.
19. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 18 enthaltend 5
5 - 50 Gew.-% Tablettensprengmittel, vorzugsweise 15 - 25%.
20. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 19 enthaltend
0,1 - 20 Gew.-% Tenside, vorzugsweise 2 - 10 %.
- 10 21. Pharmazeutische Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 20 enthaltend 1
- 10 Gew.-% Bindemittel, vorzugsweise 3 - 7%.
22. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsform nach einem
der Ansprüche 1 - 21, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffe mit den
15 Hilfsstoffen mischt, anschließend granuliert, extrudiert und zu Pellets rundet und
danach gegebenenfalls als Tabletten, Kapseln oder Sachets zur Verfügung stellt
und/oder gegebenenfalls die Pellets oder die Tabletten mit geeigneten Überzügen
(Filmbildnern) versieht.
- 20 23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als Über-
zugsmaterialien für gecoatete Pellets bevorzugt Ethylcellulose und Methacrylester-
Copolymere enthalten.
24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als
25 Überzugsmaterialien für leichtlösliche Filme bevorzugt Cellulosederivate oder
Aminoalkylmethacrylat-copolymere enthalten.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die
Pellets als Überzugsmaterialien für pH-abhängige lösliche Überzüge Dicarbonsäure-
30 säurederivate von Celluloseverbindungen und Methacrylsäure-Copolymere
enthalten.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die
Überzugsmaterialien als Filmzusatzstoffe 0.1 - 50 % Weichmacher, 0.1 - 70 %
35 Antiklebmittel und 0.1 - 50 % Zusatzstoffe zur Steuerung der Diffusion des
Wassers in den Pelletkern, enthalten.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als Weichmacher bevorzugt acetylierte Fettsäureglyceride, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dimethylphthalat, Glyceroltriacetat, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, Rizinusöl, Triethylcitrat oder Tributylcitrat enthalten.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als Weichmacher bevorzugt Triethylcitrat enthalten.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als Antiklebemittel bevorzugt Talkum, Aerosil, mikronisierte Kieselsäure oder Kaolin enthalten.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets als Zusatzstoffe, die die Diffusion des Wassers in den Pelletkern steuern können, bevorzugt Montanglycolwachs, Glycerinmonostearat, Stearinsäure und Stearinsäurederivate bzw. Polyethylen-glyceryl-ester, Glycerylbehenat, Glycerylpalmitostearat oder Cetylpalmitat enthalten.
31. Pharmazeutische Darreichungsform in Form von Kernpellets enthaltend einen Wirkstoff und ein Rundungsmittel, wobei die implizit vorhandene retardierende Wirkung des Rundungsmittels aufgehoben ist, erhältlich durch Extrusion einer pharmazeutischen Mischung enthaltend ein Rundungsmittel, ein Tablettensprengmittel und mindestens einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tensiden und Bindemitteln oder Kombinationen dieser Hilfsstoffe.
32. Verwendung eines oder mehrerer Tablettensprengmittel in Kombination mit einem oder mehreren Tensiden und/oder einem Bindemittel zur Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 - 21 oder 31.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 97/04897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁶: A61K 9/22, A61K 9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁶: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 3532692 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 19 March 1987 (19.03.87), claims, page 2, lines 50-52, page 3, lines 40-55, examples	1, 3-32
A	WO 92/00064 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 09 January 1992 (09.01.92), claims, page 2, line 7, page 4, lines 18-24, page 5, examples	1, 5-17, 19-32
A	WO 95/28147 A1 (BASF AKTIENGESSELLSCHAFT) 26 October 1995 (26.10.95), claims, page 4, line 1, page 5, line 41, page 6, line 1, page 7, lines 3,30, pages 8,9, examples	1, 3-32
A	EP 0421921 A1 (CIBA-GEIGY AG) 10 April 1991 (10.04.91), claims, page 3, line 9 - page 4, line 57, page 5, lines 17-51 (cited in the description)	1, 3-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 December 1997 (30.12.97)

Date of mailing of the international search report

12 February 1998 (12.02.98)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 97/04897

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A 61 K 9/22, A 61 K 9/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK ⁶

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A 61 K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 3532692 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 19. März 1987 (19.03.87), Ansprüche, Seite 2, Zeilen 50-52, Seite 3, Zeilen 40-55, Beispiele.	1, 3-32
A	WO 92/00064 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 09. Januar 1992 (09.01.92), Ansprüche, Seite 2, Zeile 7, Seite 4, Zeilen 18-24, Seite 5, Beispiele.	1, 5- 17, 19- 32
A	WO 95/28147 A1 (BASF AKTIENGESellschaft) 26. Oktober 1995 (26.10.95), Ansprüche, Seite 4, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 41, Seite 6,	1, 3-32

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
30 Dezember 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12.02.98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter
SCHÄFER e.h.

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>Zeile 1, Seite 7, Zeilen 3,30, Seiten 8,9, Beispiel 25.</p> <p>--</p> <p>EP 0421921 A1 (CIBA-GEIGY AG) 10. April 1991 (10.04.91), Ansprüche, Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 57, Seite 5, Zeilen 17-51 (in der Beschreibung ge- nannt).</p> <p>----</p>	1,3-32

ANHANG

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

ANNEX

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/EP 97/04897 SAE 172943

In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der in obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentdokumente angegeben.
Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
DE A1 3532692	19-03-87	AT E 56142 DE C2 3532692 DE CO 3673937 EP A1 2189228 EP B1 2189228 EP B2 2189228	15-09-90 17-12-87 11-10-90 22-04-87 05-09-90 18-01-95
WO A1 9200064	09-01-92	AT E 105710 AU A1 58478/90 FI A 925984 FI AO 925984 IL AO 98632 IL A1 98632 NZ A 238702 ZA A 9105047 AU B2 651316 DE CO 59005781 EP A1 537139 EP B1 537139 JP T2 5506424 CA AA 2085231	15-06-94 23-01-92 31-12-92 31-12-92 15-07-92 05-12-96 28-10-92 29-04-93 21-07-94 23-06-94 21-04-93 18-05-94 22-09-93 03-01-92
WO A1 9528147	26-10-95	AU A1 22564/95 CA AA 2188185 CZ A3 9603013 DE A1 4413350 EP A1 756480 FI AO 964175 FI A 964175 HU AO 9602878 HU A2 75161 IL AO 113316 NO AO 964410 NO A 964410 PL A1 317936	10-11-95 26-10-95 12-03-97 19-10-95 05-02-97 17-10-96 16-12-96 30-12-96 28-04-97 31-07-95 17-10-96 17-12-96 28-04-97
EP A1 421921	10-04-91	AT E 104856 AU A1 62283/90 AU B2 623036 CA AA 2024631 DD A5 298049 DE CO 59005517 EP B1 421921 EP T3 2052228 FI AO 904341 FI B 93169 FI C 93169 HU AO 905812 HU A2 59008 HU B 207447 IE B 63668 IL AO 95558 IL A1 95558 JP A2 3099016 NO AO 903893 NO A 903892 NO B 176646 NO C 176646 NZ A 235187 PT A 95209 US A 5096717 ZA A 9007100	15-05-94 14-03-91 30-04-92 08-03-91 06-02-92 01-06-94 27-04-94 01-07-94 03-09-90 30-11-94 10-03-95 28-03-91 28-04-93 28-04-93 31-05-95 30-06-91 31-08-95 24-04-91 06-09-90 08-03-91 30-01-95 10-05-95 26-03-92 22-05-91 17-03-92 29-05-91